

CO-078 EL TRATAMIENTO CON RUXOLITINIB INDUCE CAMBIOS EN EL PERFIL DE EXPRESIÓN GÉNICO EN LOS LINFOCITOS T, PERO NO EN LAS CÉLULAS CD34 DE LOS ENFERMOS CON MIELOFIBROSIS. RESULTADOS: BIOLÓGICOS DEL ESTUDIO EXPRESA.

Hernández Sánchez JM1, Santos Mínguez S1, Walter W2, Martín Izquierdo M1, Rodríguez Iglesias I1, González Briones S1, Miguel García C1, Benito Sánchez R1, Rodríguez-Vicente AE1, Ayala R3, Ferrer Marín F4, Martínez J3, Hernández Boluda JC5, Hernández Rivas JM1 1Servicio de Hematología, Hospital Universitario Salamanca. IBSAL, IBMCC Centro de Investigación del Cáncer, Universidad de Salamanca, Salamanca, España.; 2MLL Munich Leukemia Laboratory, Munich, Germany; 3Servicio de Hematología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España; 4Servicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital General Universitario Morales Meseguer, CIBERER, IMIB Murcia, España; 5 Servicio de Hematología, Hospital Clínico Universitario de Valencia.

Introducción: Ruxolitinib es el primer inhibidor selectivo de JAK 1 y 2 aprobado para el tratamiento de la mielofibrosis (MF) de riesgo intermedio-alto y sus efectos más destacados son la reducción de la esplenomegalia y de los síntomas sistémicos. Algunos estudios han demostrado una reducción de las citoquinas proinflamatorias en los enfermos tratados con ruxolitinib. Sin embargo, las modificaciones transcripcionales producidas con este fármaco han sido poco analizadas. Objetivos: Estudiar los cambios en el perfil de expresión génica (PEG) en poblaciones celulares (CD34+ y CD3+) de los pacientes con MF durante el tratamiento con ruxolitinib.

Pacientes y Métodos: Se estudiaron de manera prospectiva 20 pacientes diagnosticados de MF, en 4 centros españoles, antes y a las 6 semanas de tratamiento con ruxolitinib. Trece enfermos (65%) estaban diagnosticados de MF primaria, cinco (25%) de MF secundaria a trombocitemia esencial y dos (10%) de MF secundaria a policitemia vera. La mediana de edad fue de 66 años (46-83), y la mayoría eran hombres (70%). En todos los enfermos se separaron las poblaciones CD3+ y CD34+ de la sangre periférica, de las que se extrajeron ADN y ARN. El análisis del PEG se llevó a cabo mediante RNA-seq, con el kit SMART-Seq v4 Ultra Low Input RNA (Clontech), y las librerías fueron secuenciadas en la plataforma NovaSeq6000 (Illumina). En el análisis estadístico se utilizaron el análisis de componentes principales (PCA) y el análisis del enriquecimiento de secuencias génicas (GSEA).

Resultados: Se secuenciaron un total de 80 muestras procedentes de 20 pacientes. El PCA demostró cómo la expresión génica de las células CD34+ era claramente distinta a la de los linfocitos T CD3+ (Figura 1). El análisis detallado de los genes que se modifican durante el tratamiento con ruxolitinib puso de manifiesto una marcada reducción en la expresión de los genes que participan en las vías implicadas en la respuesta inflamatoria/inmune tal como la respuesta a interferón gamma y alfa (FDR ajustado <0,0001) así como las vías de señalización IL6 JAK/STAT3 e IL2 STAT5 (FDR ajustado <0,0001). Estos hallazgos se asociaban, además, con una sobreexpresión de los genes encargados del control del ciclo celular: POLE2, TUBAL3, UBE2C, ORC1, CDC25A, CLSPN, CENPU, BIRC5, NCAPG y BRCA1 (Figura 2). Todos estos datos pueden explicar algunas de las características clínicas frecuentemente observadas tras el tratamiento

con ruxolitinib (mejora de la sintomatología general y reducción del tamaño del bazo). Cabe destacar que el análisis de las modificaciones inducidas por ruxolitinib en la población CD34+ sólo reflejaba una reducción en los genes de la vía de señalización de interferón alfa/gamma (FDR = 4.88E-15). Por último, el análisis de los cambios en el PEG, en el subgrupo de pacientes con la mutación V617F en JAK2 (n=12), reveló una infraexpresión que afectaba sólo a los genes IFI44L, STAT1, MX1, IFIT3 y IFI27, involucrados en la ruta de señalización JAK/STAT, corroborando la especificidad del tratamiento sobre esta vía. Conclusión: El tratamiento con ruxolitinib modifica el perfil de expresión en los pacientes con MF. Los cambios son más acusados en linfocitos T que en células CD34+ y producen una inhibición del sistema inmune y un mayor control del ciclo celular. Estos resultados proporcionarían la base biológica de algunas de las modificaciones observadas en la práctica clínica.

Financiación: FEHH (JMHS y AERV), GRS1172/A/15, Novartis.

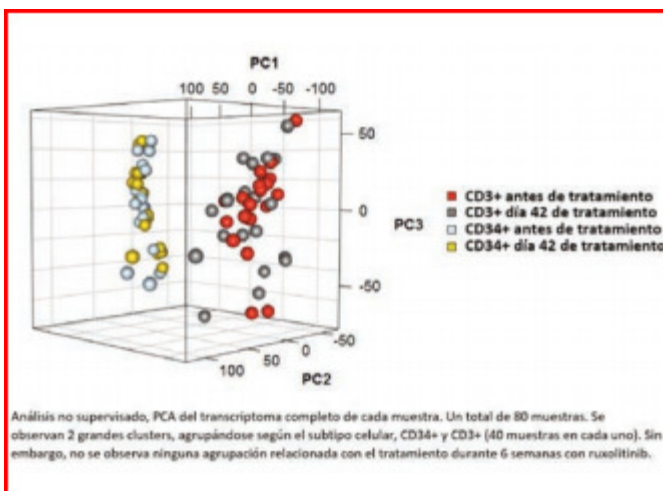


Figura 1.

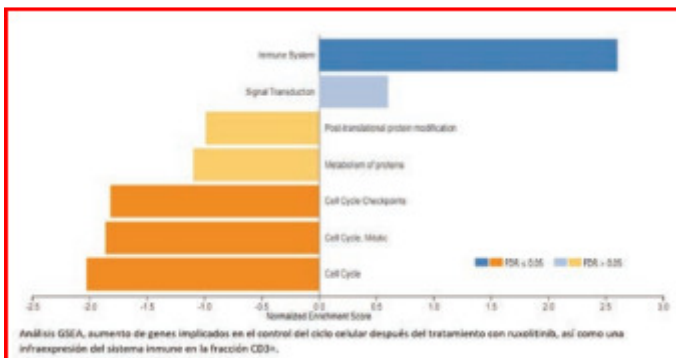


Figura 2.